BEITRAG
ZUR KENNTNISS DER WIRKUNG
DES
LAUDANOSINS.

INAUGURAL-DISSERTATION

WELCHE

UNTER ZUSTIMMUNG

DER HOCHLOEBLICHEN MEDICINISCHEN FACULTAET ZU MARBURG

ZUR

ERLANGUNG DER DOCTORWUERDE

IN

DER MEDICIN, CHIRURGIE UND GEBURTSHUELFE

EINREICHT UND

AM 12. AUGUST 1874

OEFFENTLICH VERTHEIDIGEN WIRD

HERMANN WORTMANN,
PRACT. ARZT AUS SCHELK.

MARBURG.
ELWERT'SCHE UNIVERSITAETS-BUCHDRUCKEREI.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41554412_0256

Meinem hochverehrten Lehrer, Herrn Professor Falck, sowie dem Privatdocenten Herrn Dr. August Falck, spreche ich für die mir bei vorliegender Arbeit in der freundlichsten Weise geleistete Unterstützung hierdurch öffentlich meinen herzlichsten Dank aus.

Im Jahre 1871 machte Dr. Oswald Hesse bekannt, dass er aus dem Opium wieder drei neue Alkaloide dargestellt habe, welche er mit den Namen: Protopin, Laudanosin und Hydrocotarnin belegte. Eine Charakteristik dieser Alkaloide gab er zuerst in einem Bericht an die Deutsche chemische Gesellschaft zu Berlin, der am 24. Juli 1871 verlesen wurde*). Nach Vollendung der den Opium-Alkaloiden gewidmeten Arbeit trug Hesse im 8ten Supplement-Band der Annalen der Chemie und Pharmacie**) die gewonnenen Resultate ausführlicher vor.

Da das Laudanosin unzweifelhaft zu den unmittelbaren chemischen Bestandtheilen des Opiums gehört, so ist es nothwendig seine physiologischen Wirkungen zu verfolgen; denn darüber wird wohl Niemand im Zweifel sein, dass, je besser die physiologischen Wirkungen der einzelnen integrirenden Bestandtheile des Opiums untersucht sind, um so grösser auch das Verständniss der physiologischen Wirkung des Opiums selbst ist. Indem man schon lange diesen Satz festhielt, wurde im hiesigen pharmakologischen Institute mit dem Laudanosin eine Experimentaluntersuchung an zahlreichen Thieren ausgeführt. Da es mir nicht vergönnt war, bei allen in dieser Richtung angestellten Versuchen zugegen zu sein, so überliess mir Herr Professor Falck noch eine grössere Anzahl von Versuchs-Protokollen zur Benutzung für diese Arbeit, und kann ich somit

*) Berichte der Deutschen chemischen Gesellschaft zu Berlin. 4ter Jahrgang. S. 693 etc.

**) S. 261—335.

über die Resultate der bis jetzt mit dem Laudanosin an Thieren angestellten Versuche berichten.

Da ich nicht annehmen darf, dass meine verehrten Leser die auf das Laudanosin bezüglichen Publicationen des Dr. Hesse kennen, so glaube ich die Chemie des Laudanosins in diesen Blättern nicht ganz mit Stillschweigen übergehen zu dürfen.

I.

Die Chemie des Laudanosins.

Was die Darstellung des Laudanosins betrifft, so muss ich um so mehr auf die schon oben citirte grössere Publication von Hesse verweisen, als die Darstellungs-Methode sehr umständlich ist. Nur so viel will ich erwähnen, dass dieses Alkaloid mit mehreren andern aus der sogenannten Morphin-Mutterlauge erhalten und nach vielen Mühen von diesen getrennt wird.

Man erhält das Laudanosin so in weissen Flocken, die bald krystallinisch werden und leichte weisse Massen darstellen. Das in kochendem Benzin aufgelöste Alkaloid scheidet sich aus dieser Lösung beim Erkalten in schönen weissen Nadeln ab. Aus Alkohol umkrystallisirt erhält man es, jedoch nur, wenn es ganz rein ist, in hübschen Prismen, aus Aether dagegen als blumenkohlähnliche Masse.

Das Laudanosin löst sich nicht in Wasser, dagegen leicht in siedendem Benzin und Petroleumäther und scheidet sich beim Erkalten dieser Lösungen zum grössten Theil wieder ab. Alkohol, Aceton und Chloroform lösen das Alkaloid sehr leicht, während 1 Theil Substanz bei 16° C 19,3 Theile Aether zur Lösung erfordert.

Kali- und Natronlauge lösen das Alkaloid nicht im Geringsten auf und auch verdünnte Kalkmilch wirkt auf dasselbe nur spärlich lösend ein. Wenn seine Salzlösung mit einem beträchtlichen Ueberschuss von Ammoniak zersetzt wird, so trübt sich anfangs die Lösung, bald aber wird dieselbe klar und dann

scheiden sich kleine weisse Prismen der Base aus, während ein äusserst geringer Theil davon gelöst bleibt und mittelst Aether der ammoniakalischen Lösung entzogen werden kann.

Das Laudanosin schmilzt bei + 89°, erstarrt dann allmälig krystallinisch werdend, beginnt bei + 110° sich zu zersetzen und ist nicht sublimirbar.

Mit Eisenchlorid färbt sich das Laudanosin nicht, durch concentrirte Salpetersäure wird dasselbe in eine anfangs farblose Lösung übergeführt, welche aber, namentlich durch Erhitzen, rasch gelb wird. In Salpetersäure von 1,06 spec. Gewicht löst sich das Laudanosin bei gewöhnlicher Temperatur farblos auf; die Lösung wird beim Erwärmen gelb, entwickelt farblose Gase und trübt sich dann beim Erkalten milchig, indem sich eine neue Substanz in kleinen Oeltröpfchen abscheidet. Aether entzieht der sauren Lösung diese Substanz und hinterlässt sie bei seinem Verdunsten in kleinen concentrisch gruppirten Prismen, welche sich in verdünnter Schwefelsäure nicht lösen, in kochendem Wasser schmelzen, und von Ammoniak nicht unerheblich gelöst werden. Der salpetersauren Lösung wird ferner noch eine Substanz mit Aether entzogen, sobald die Lösung mit Ammoniak übersättigt worden ist. Diese zweite Substanz, welche offenbar eine Base ist, krystallisirt in gelben Prismen, löst sich in Säuren und wird daraus mittelst Ammoniak niedergeschlagen.

Concentrirte reine Schwefelsäure färbt sich mit Laudanosin schwach rosa; auf circa 150° erwärmt wird dann die Lösung schmutzig-roth-violett. Wesentlich anders verhält sich eisenoxydhaltige Säure zu Laudanosin; dieselbe färbt sich damit bei circa 20° braunroth, bei circa 150° anfangs grün, dann bleibend dunkelviolett.

Das Laudanosin schmeckt sehr schwach bitter, während seine Verbindungen mit Säuren äusserst bitter schmecken. Die alkoholische Lösung der Base reagirt stark alkalisch und neutralisirt selbst die stärksten Säuren vollständig.

Das Laudanosin enthält kein Krystallwasser. Die Zusammensetzung des Laudanosins entspricht der Formel:

$$C_{21}\,H_{27}\,NO_4.$$

	Verlangt:		Gefunden:	
C_{21}	252	70,58	70,22	70,57
H_{27}	27	7,56	7,76	7,50
N	14	3,92	3,89	—
O_4	64	17,94	—	—
	357	100,00		

Die Salze des Laudanosins sind im Allgemeinen leicht löslich. Folgende wurden von Dr. Hesse näher untersucht.

Salzsaures Laudanosin erhält man durch genaues Neutralisiren der alkoholischen Laudanosin-Lösung mit Salzsäure. Beim Verdunsten bleibt ein farbloser zäher Rückstand, der in Wasser leicht löslich ist und vollkommen neutral reagirt.

Salzsaures Laudanosin-Platinchlorid. — Diese Doppelverbindung erhält man aus der Lösung des salzsauren Laudanosins auf Zusatz von Platin-Solution als einen gelben amorphen Niederschlag, welcher in kaltem Wasser unlöslich ist, in kochendem schmilzt und sich etwas darin auflöst. Die Verbindung entspricht der Formel:

$$(C_{21}\,H_{27}\,NO_4, HCl)_2 + PtCl_4 + 3\,H_2O.$$

Jodwasserstoffsaures Laudanosin wird erhalten, wenn man eine Lösung von essigsaurem Laudanosin erwärmt und mit einer schwach angesäuerten Jodkalium-Lösung versetzt. Es entsteht anfangs als milchige Trübung, welche in dem Masse verschwindet, wie sich das Salz krystallinisch ausscheidet. Die Krystalle sind kleine, anfangs farblose, später gelb werdende Prismen, die sich sehr schwer in kaltem Wasser, leicht in Alkohol und in heissem Wasser lösen. Die Zusammensetzung ist:

$$C_{21}\,H_{27}\,NO_4,\,HJ + \tfrac{1}{2}\,H_2O.$$

Neutrales oxalsaures Laudanosin entsteht, wenn man die alkoholische Lösung des Alkaloids genau mit Oxalsäure neutra-

lisirt und dann den Alkohol abdunstet, als ein farbloser amorpher, in Wasser und Alkohol leicht löslicher Rückstand.

Saures oxalsaures Laudanosin wird erhalten, indem man gleiche Aequivalente von Base und Säure zusammen mit Wasser behandelt und die so entstandene Lösung zum Krystallisiren verdunstet. Es scheiden sich so zarte, weisse, in Wasser sehr leicht lösliche Prismen ab, deren Formel ist:

$$C_{21}H_{27}NO_4, C_2H_2O_4 + 3H_2O.$$

II.

Besprechung der mit dem Laudanosin an Thieren angestellten Versuche.

Das zu den Thier-Versuchen benutzte Präparat hatte Herr Professor Falck von dem Entdecker desselben Herrn Dr. Hesse erhalten. Es hatte dasselbe alle die im vorigen Abschnitt über das Laudanosin angegebenen Eigenschaften.

Da dieses reine Laudanosin, welches uns zur Verfügung stand, in Wasser nicht löslich ist, so musste dafür gesorgt werden, es zum Zwecke der Application bei den Thieren in eine in Wasser lösliche Form überzuführen. Dieses geschah auf die Art, dass man die zu dem Versuche bestimmte, auf einer feinen chemischen Wage abgewogene Menge von reinem Laudanosin mittelst Wasser und einer bestimmten Menge verdünnter Salzsäure in salzsaures Laudanosin verwandelte. Man erhielt so neutral reagirende Lösungen. Die Application dieser Lösungen geschah durchweg in den Unterhautzellstoff der Thiere unter Benutzung eines Troicart und einer zweckentsprechenden Glasspritze. Die mit dem Troicart in das Fell gemachte Oeffnung wurde stets sofort nach der Application des Alkaloids mit Suturen geschlossen.

Durch diese Experimentation wurden zahlreiche Versuchs-Protokolle erhalten, deren Haupt-Ergebnisse ich in folgender Uebersichtstafel zusammengestellt habe.

No. der Versuche.	Namen des Thieres.	Geschlecht.	Körpergewicht in Grm.	Applicirte Menge des Laudanosins in Mllgrm.	Auf 1 Kilo Thier berechnet in Mllgrm.	Schicksal.
1	Katze.	männlich.	3900	273	70	starb nach 30 Min.
2	Kaninchen.	»	1470	147	100	» » 27 »
3	»	weiblich.	1310	123	94	» » 20 »
4	»	männlich.	1450	116	80	» » 35½ »
5	»	»	1640	114,8	70	» » 16 »
6	»	»	880	61,6	70	» » 21½ »
7	»	»	1550	108,5	70	» » 37 »
8	»	»	1360	92,5	68	» » 17 »
9	»	»	1310	88,4	67,5	» » 50 »
10	»	»	1250	84,4	67,5	» » 129 »
11	»	»	1170	76,1	65	starb nicht.
12	»	weiblich.	1580	102,7	65	» »
13	»	männlich.	1080	64,8	60	» »

Man sieht aus dieser Tabelle, dass *das Laudanosin zu den auf den Thier-Organismus heftig einwirkenden Stoffen gehört.* In genügender Menge unter die Haut einer Katze oder eines Kaninchens eingeführt, tödtet es diese Thiere in verhältnissmässig kurzer Zeit. Dass mit diesem Gifte auch noch andere Species der Säugethiere afficirt und getödtet werden können, wird man wohl nicht bezweifeln.

Ueber die *Dosis letalis* kann kein Zweifel sein. Die sechste Columne der oben aufgeführten Uebersichtstafel gibt an, wie viel Laudanosin auf jedes Kilogramm Kaninchen applicirt wurde. Auf dieselbe gestützt kann man wohl den Satz aufstellen, dass *jedes Kaninchen mit Laudanosin getödtet werden kann, wenn man ihm für 1 Kilogrm. seines Körpergewichtes 67,5 Milligramm des Alkaloides in Form eines in Wasser löslichen Salzes in den Unterhautzellstoff applicirt.* Grössere Dosen bekunden ihre intensivere vernichtende Wirkung dadurch, dass sie in kürzerer Zeit den Tod herbeiführen.

Werden einem gut genährten vollkommen gesunden Kaninchen für 1 Kilo nur 60 Milligramm Laudanosin in den Unterhautzellstoff injicirt, so lässt es zwar Symptome der Alkaloid-Wirkung erkennen, erholt sich jedoch in kürzerer oder längerer Zeit wieder. Auch 65 Milligramm Laudanosin genügen nicht, um ein 1 Kilogramm schweres Kaninchen zu tödten. Die Dosis letalis liegt demnach, wenn nicht genau auf 67,5 Milligramm, so doch wohl nahe bei dieser Grösse.

Von den mit Laudanosin getödteten Säugethieren wurden 8 bald nach dem Eintritt des Todes genau secirt. Das *Ergebniss der Sectionen* ist übersichtlich Folgendes:

Der *Unterhautzellstoff der Applicationsstelle* am Rücken war weiss und zeigte weiter nichts Abnormes, als dass er feuchter war wie an anderen Stellen.

Die *Hirnhäute* zeigten fast blutleere Gefässe. Die Durchschnitte der *Gehirnsubstanz* waren ziemlich blutleer.

Der *Herzbeutel* enthielt in einigen Fällen etwas seröse Flüssigkeit.

Die *Herzen* der Thiere waren durchweg ausgedehnt und enthielten in allen ihren Theilen dunkelrothes flüssiges Blut.

Die *Trachea* war stets wegsam; in einem Falle (1) war dieselbe weiss, feucht und glänzend. Bei den übrigen Versuchen zeigte sie geringere oder stärkere interannuläre Injectionen.

Die *Lungen* befanden sich bei einem Thier (1) in Inspirationsstellung, stark aufgebläht. Alle Uebrigen dagegen waren collabirt; ihre Farbe zeigte verschiedene Nuancen des Roth, bald scharlachroth (2. 5), pfirsichblüthroth (3), bald dunkelroth (7. 8). Auf den Durchschnitten erwiesen sich die Lungen blutreich.

Die *Lebern* waren stets blutreich und zeigten theils dunkelkirschrothe, theils braunrothe Farbe.

Die *Milz* war glatt, braunroth und blutreich.

Der *Magen* war mehr oder weniger von Speisen ausgedehnt;

die äusseren Häute, sowie auch die Schleimhaut boten stets ein weisses, unverändertes Ansehn dar.

Der *Darmkanal* war nie ganz contrahirt, schlaff und zeigte in einzelnen Fällen aussen eine gabelförmige Injection seiner Gefässe.

Die *Nieren* waren durchweg braunroth und blutreich.

Die *Harnblasen* waren theils contrahirt, theils enthielten sie noch kleinere Mengen Urin; ihre Häute waren weiss.

Bevor ich die Phänomenologie der Laudanosin-Vergiftung der Säugethiere bespreche, will ich *einige der interessantesten Versuchs-Protokolle* hier vorführen.

Erster Versuch.

Männliche 3900 Grm. schwere Katze.

3 Uhr 51 M.: Einspritzung einer Lösung von 0,273 Grm. Laudanosin + 1,2 Cc. HCl und 3 Cc. aq. in den Unterhautzellstoff des Rückens.

3 Uhr 56 M. Athmet frequenter. Pupillen eng.

3 Uhr 59 M. Leckt mit der Zunge, die Ohren sind roth, stark injicirt.

4 Uhr 5 M. Ist sehr aufgeregt, miaut viel.

4 Uhr 6 M. Entleert Urin.

4 Uhr 6½ M. Fährt plötzlich zusammen, Pupillen erweitert, ist sehr aufgeregt, athmet sehr frequent.

4 Uhr 8 M. Athmet laut hörbar.

4 Uhr 9½ M. Convulsivisches Zittern, grosse Aufregung, entleert Faeces.

4 Uhr 12 M. Läuft mit steifen Beinen im Zimmer herum, fährt fortwährend zusammen; athmet laut hörbar.

4 Uhr 14½ M. Emprosthotonus mit Trismus, unterdrückter Respiration und weiten Pupillen.

4 Uhr 15 M. Erschlaffung, athmet wieder.

4 Uhr 15½ M. Stossende Convulsionen mit Kaukrampf; rascher Nachlass.

4 Uhr 16 M. Neuer Anfall von stossenden Convulsionen, Nachlass, Pupillen weit.
4 Uhr 17 M. Neuer Anfall.
4 Uhr 19 M. Neuer Anfall. Adynamie nimmt überhand.
4 Uhr 20 M. Scheintodt, Pupillen weit.
4 Uhr 21 M. Todt.

Zweiter Versuch.

Männliches 1470 Grm. schweres Kaninchen.

10 Uhr 21 M.: Einspritzung einer Lösung von 0,147 Grm. Laudanosinum pur. + 0,6 Cc. HCl und 10 Cc. aq. in den Unterhautzellstoff des Rückens.
10 Uhr 28 M. Athmet frequenter, zittert mit den Ohren, Pupillen ziemlich weit.
10 Uhr 34 M. Zittert, athmet frequenter.
10 Uhr 36 M. Schnell vorübergehender Zitterkrampf.
10 Uhr 37 M. Desgleichen.
10 Uhr 40 M. Zittert, athmet sehr frequent, Pupillen weit, aus dem Munde fallen Speicheltropfen.
10 Uhr 41 M. Zitterkrampf, Speichelfluss dauert fort.
10 Uhr 42½ M. Heftiger Zitterkrampf.
10 Uhr 45 M. Speichelfluss dauert fort.
10 Uhr 47 M. Zitterkrampf, in Opisthotonus, Trismus und unterdrückte Respiration übergehend, Pupillen weit.
10 Uhr 47½ M. Erschlaffung, scheintodt.
10 Uhr 48 M. Todt.
10 Uhr 49 M. An dem Bauche lebhafte peristaltische Bewegungen sichtbar, Pupillen eng.

Vierter Versuch.

Männliches 1450 Grm. schweres Kaninchen.

11 Uhr 37 Min. Einspritzung einer Lösung von 0,166 Grm. Laudanosin + 0,5 Cc. HCl und 10 Cc. aq. in den Unterhautzellstoff des Rückens.
11 Uhr 42 M. Zittert merklich.

11 Uhr 54 M. Athmet sehr frequent, Ohren stark injicirt, zittert immer stärker.
11 Uhr 56 M. Zitterkrampf, Pupillen weit.
11 Uhr 58 M. Neuer Anfall von Zitterkrampf.
12 Uhr 1½ M. Neuer Anfall.
12 Uhr 3½ M. »
12 Uhr 4½ M. »
12 Uhr 8½ M. »
12 Uhr 10 M. »
12 Uhr 11½ M. Heftiger Zitterkrampf, geht rasch in Opisthotonus mit Trismus, unterdrückter Respiration und sehr weiten Pupillen über.
12 Uhr 12 M. Erschlaffung, scheintodt.
12 Uhr 12½ M. Todt, Pupillen werden enger.

Siebenter Versuch.

Männliches 1550 Grm. schweres Kaninchen.

9 Uhr 57 M. Einspritzung einer Lösung von 0,1085 Grm. Laudanosin + 0,5 Cc. HCl und 8 Cc. aq. in den Unterhautzellstoff des Rückens.
10 Uhr 5 M. Athmet frequenter, zittert mit den Ohren, Pupillen weit.
10 Uhr 11½ M. Zittert stärker.
10 Uhr 21 M. Starker Zitterkrampf.
10 Uhr 23 M. Heftige convulsivische Erschütterungen des ganzen Körpers.
10 Uhr 28½ M. Desgleichen.
10 Uhr 29½ M. Neuer Anfall.
10 Uhr 30 M. Aus dem Maule fallen Speicheltropfen, athmet sehr frequent, laut hörbar.
10 Uhr 33 M. Neuer heftiger Zitterkrampf, dann Opisthotonus mit Trismus, unterdrückter Respiration und sehr weiten Pupillen.
10 Uhr 33½ M. Erschlaffung, scheintodt.
10 Uhr 34 M. Todt.

Zehnter Versuch.

Männliches 1250 Grm. schweres Kaninchen.

4 Uhr 1 M. Einspritzung einer Lösung von 0,0844 Grm. Laudanosin mit q. s. aq. und HCl in den Unterhautzellstoff des Rückens.

4 Uhr 4 M. Zittert, athmet frequenter.

4 Uhr 5 M. Ohren sehr stark injicirt, heiss, Puls darin ganz deutlich zu fühlen, Pupillen weit.

4 Uhr 7 M. Fährt zusammen, zittert.

4 Uhr 7¼ M. Fährt stärker zusammen, leckt mit der Zunge, Speicheltropfen fallen aus dem Maul.

4 Uhr 9½ M. Convulsivisches Zittern, Opisthotonus, Nachlass, Luftschnappen.

4 Uhr 10½ M. Athmet wieder, Pupillen mittel, Ohren stark injicirt.

— 12 M. Respiration sehr frequent, laut hörbar.

— 13 M. Speichelfluss hat jetzt aufgehört.

— 15 M. Fährt noch leise zusammen.

— 17 M. Sehr starke respiratorische Aufregung.

— 19 M. Oefteres spontanes Zusammenfahren.

— 22 M. Convulsivische Bewegungen werden immer stärker, liegt lang gestreckt auf dem Tische mit sehr frequenter Respiration. Ohren sind noch immer injicirt.

— 25 M. Convulsivische Bewegungen mit Kaukrampf; Pupillen weit.

4 Uhr 35 M. Liegt auf der Seite mit frequenter, erschwerter Respiration. Von Zeit zu Zeit treten convulsivische Bewegungen der Extremitäten ein.

5 Uhr 30 M. Stat. idem.

6 Uhr 10 M. Das Thier hat bis jetzt mit convulsivischen Bewegungen dagelegen, es ist eben gestorben.

Elfter Versuch.

Männliches 1170 Grm. schweres Kaninchen.

9 Uhr 43 M. Einspritzung einer Lösung von 0,0761 Grm. Laudanosin + 0,4 Cc. HCl u. 4 Cc. aq. in den Unterhautzellstoff des Rückens.
9 Uhr 48 M. Leichtes Zittern der Ohren.
9 Uhr 53 M. Ohren stark injicirt.
9 Uhr 55 M. Schwaches Zusammenfahren.
10 Uhr 0 M. Speicheltropfen fallen fortwährend aus dem Maule. Pupillen weit; Ohren noch stark injicirt.
10 Uhr 5 M. Heftiges Zusammenfahren, leckt mit der Zunge; Kaubewegungen.
10 Uhr. 8 M. Convulsivisches Zittern des ganzen Körpers.
10 Uhr 10 M. Neuer Anfall.
10 Uhr 11 M. Neuer Anfall.
10 Uhr 18 M. Heftiger neuer Anfall.
10 Uhr 26 M. Heftiger neuer Anfall, Pupillen weit.
10 Uhr 40 M. Die Anfälle haben bedeutend nachgelassen.
11 Uhr. Nur noch schwaches Zittern zu bemerken, die Ohren sind nicht mehr injicirt.
12 Uhr. Sitzt jetzt ganz ruhig im Korbe, athmet nicht mehr frequent, frisst.

Zwölfter Versuch.

Weibliches 1580 Grm. schweres Kaninchen.

4 Uhr 40 M. Einspritzung einer Lösung von 0,1027 Grm. Laudanosin + 0,5 Cc. HCl und 4 Cc. aq. in den Unterhautzellstoff des Rückens.
4 Uhr 45 M. Athmet äusserst frequent, Ohren stark injicirt, Puls darin zu fühlen.
4 Uhr 47 M. Leckt viel mit der Zunge.
4 Uhr 53 M. Aus dem Maule fallen Speicheltropfen.
4 Uhr 54 M. Leichtes Zusammenfahren.

4 Uhr 55 M. Intensiver Speichelfluss.
5 Uhr 4 M. Speichelfluss dauert fort.
5 Uhr 6 M. Zittert.
5 Uhr 17 M. Zittert stärker.
5 Uhr 22 M. Speichelfluss hat bedeutend nachgelassen.
5 Uhr 26 M. Sehr heftiger Zitterkrampf. Athmet frequent, Pupillen weit, Ohren immer noch injicirt.
5 Uhr 31 M. Athmet sehr frequent, laut hörbar.
-- 40 M. Speichelfluss hat ganz aufgehört, fährt noch zusammen.
6 Uhr. Fährt auf Geräusche nicht mehr zusammen, athmet noch sehr frequent.
6 Uhr 25 M. Athmet noch immer frequent, frisst.
9 Uhr. Sitzt munter in dem Korbe und frisst.

Nach dieser kleinen Casuistik glaube ich im Allgemeinen die Phänomenologie der Laudanosin-Intoxication der Säugethiere besprechen zu müssen.

Sehr bald nach der Application des Giftes bemerkte man an den vorher ruhigen Thieren eine grössere Unruhe; die Respiration wurde frequenter. Sehr bald danach bemerkte man ein schwaches Zittern, welches sich anfangs auf die Ohren, später über den ganzen Körper erstreckte. Zu gleicher Zeit wurde an den Ohren der Thiere eine stärkere Gefäss-Injection constatirt. Die Ohrlöffel waren stark geröthet, heiss und der Puls in den kleinsten Arterien deutlich zu fühlen. Um dieselbe Zeit begannen aus dem Maul der Thiere einzelne Speicheltropfen zu fallen und bildete sich bald ein intensiver, längere Zeit bestehender Speichelfluss aus. Das Zittern des Körpers wurde jetzt immer stärker, die Thiere fuhren öfters auf Geräusch zusammen, und bildete sich jetzt bald ein starker Anfall von Zitterkrampf aus. Demselben folgte schnell Erschlaffung und dann eine grössere oder kleinere Anzahl neuer Anfälle von Zitterkrämpfen.

War die Dosis so klein, dass sie den Tod nicht herbei-

führte, so erholten sich die Thiere bald wieder, war dagegen eine letale Dosis applicirt, so folgte auf einen der Zitterkrampf-Anfälle unmittelbar ein Tetanus, der meist unter dem Bilde des Opisthotonus mit Trismus, unterdrückter Respiration und weiten Pupillen verlief. Diesem Tetanus folgte rasch Erschlaffung, Scheintod und wirklicher Tod nach.

Da es von Interesse war zu erfahren, ob und wie durch die Einverleibung von Laudanosin in den Organismus von Kaninchen die Körpertemperatur derselben alterirt wird, wurden mehrere Specialversuche auf folgende Weise ausgeführt. Das zu dem Versuche bestimmte Kaninchen wurde auf dem Arbeitstische so gelagert, dass man bequem zu seinem After gelangen und in denselben ein gutes Thermometer appliciren konnte. Jetzt wurde an dem genau gehenden Instrumente von 5 zu 5 Minuten die Temperatur abgelesen. War die Körpertemperatur eine Zeit lang constant, so wurde die für das Thier bestimmte Lösung von Laudanosin in den Unterhautzellstoff applicirt und die Temperatur wie vorher beobachtet, bis das Thier gestorben war. Auf diese Weise erhielten wir mehrere Protokolle, von denen ich eins als Beispiel anführen will.

Neunter Versuch.

Männliches 1310 Grm. schweres Kaninchen.

10 Uhr 20 M. 35,0° C. Temperatur im After.
— 25 „ 35,0
— 30 „ 35,0
— 35 „ 35,0
— 40 „ 34,9
— 45 „ 35,0 Einspritzung einer Lösung von 0.0884 Laudanosin + q. s. aq. und HCl in den Unterhautzellstoff des Rückens.

10 Uhr	46 M.	35,0°C.	
—	47 „	35,0	
—	48 „	35,1	
—	49 „	35,2	
—	50 „	35,2	Athmet frequenter.
—	51 „	35,25	
—	52 „	35,3	
—	53 „	35,4	
—	54 „	35,4	
—	55 „	35,4	
—	56 „	35,5	
—	57 „	35,5	
—	58 „	35,55	Zittert.
—	59 „	35,65	
11 Uhr	0 „	35,65	
—	1 „	35,65	
—	2 „	35,7	
—	3 „	35,75	
—	4 „	35,8	
—	5 „	35,8	
—	6 „	35,8	
—	7 „	35,9	
—	8 „	36	
—	9 „	36	Zittert stärker.
—	10 „	36	
—	11 „	36,1	
—	12 „	36,12	
—	13 „	36,2	
—	14 „	36,25	
—	15 „	36,3	
—	16 „	36,2	
—	17 „	36,4	
—	18 „	36,4	
—	19 „	36,3	
—	20 „	36,4	

11 Uhr	21 M.	36,5	
—	22 „	36,3	Starkes Zittern.
—	23 „	36,2	
—	24 „	36,2	
—	25 „	36,3	
—	26 „	36,2	
—	27 „	36,35	
—	28 „	36,4	
—	29 „	36,4	
—	30 „	36,2	
—	31 „	36,2	
—	32 „	36,4	
—	33 „	36,4	Tetanus, unterdrückte Respiration, weite Pupillen.
—	34 „	36,3	
—	35 „	36,4	Nachlass, scheintodt, todt.
—	36 „	36,4	

Man sieht aus diesem Protokoll, dass die Einführung von Laudanosin in den Körper der Kaninchen einen bedeutenden Einfluss auf die Eigenwärme dieser Thiere ausübt.

Dieselbe wird bald nach der Application gesteigert, erreicht ihren Höhepunkt zu der Zeit, wenn das Thier von heftigen Zitterkrämpfen befallen wird. Man kann wohl hieraus den Schluss ziehen, dass die Temperatur-Curve der acuten Laudanosin-Vergiftung den aufsteigenden Charakter hat.

Auch an intacten, kürzlich erst eingefangenen Fröschen wurde die Wirkung des Laudanosins studirt. Ich erlaube mir eines von den vielen der bei den Versuchen aufgenommenen Protokolle mitzutheilen.

Männlicher 185 Grm. schwerer Frosch (Rana esculenta).

3 Uhr 27 M. Einspritzung einer Lösung von 10 Mllgrm. Laudanosin + q. s. aq. und HCl in den Lymphsack des Rückens.

3 Uhr 31 M. Athmet frequenter.
— 33 „ Springt in die Höhe.
— 34 „ Ist schreckhaft, fährt auf Geräusche zusammen.
— 35½ „ Springt in die Höhe und fällt im heftigen Tetanus nieder. Die Zehen sind dabei fächerförmig ausgebreitet, die Arme vom Körper abgestreckt.
— 36 „ Fortwährend rasch vorübergehende tetanische Streckungen.
— 38 „ Derselbe Zustand.
— 42 „ Noch fortwährend Zuckungen.
— 49 „ Liegt jetzt erschlafft auf dem Tisch, reagirt nur noch schwach auf mechanische Reize, die Glottis ist perpetuel geschlossen.
4 Uhr 30 M. Derselbe Zustand.
— 45 „ Auf mechanische Reize erfolgen keine Zuckungen mehr; scheintodt; der Herzschlag ist durch die Brustdecke noch sichtbar.
7 — 0 „ Das Herz contrahirt sich noch immer.
Folgender Tag 6 Uhr. Das Herz schlägt nicht mehr, der Frosch ist todt.

Aus diesem und vielen andern mit demselben Erfolge angestellten Versuchen geht hervor, dass die Wirkung des Laudanosins auf die Frösche im Wesentlichen mit der auf die Säugethiere übereinstimmt. Eben so wie die Kaninchen verfallen die mit Laudanosin vergifteten Frösche in Convulsionen, dann in Scheintod und endlich den Tod. Nur darin unterscheidet sich die Wirkung, dass die bei den Kaninchen aufgetretenen Convulsionen grösstentheils Zitterkrämpfe waren, die bei den Fröschen aber mehr den tetanischen Charakter zeigten.

Da das Herz der mit Laudanosin vergifteten Frösche der zuletzt sterbende Körpertheil ist, so wurden mehrere Versuche angestellt, um das Verhalten dieses Organs zu dem Laudanosin genauer zu studiren. Ich theile eines der betreffenden Protokolle mit.

35 Grm. schwerer Frosch.

Derselbe wird auf einer Korkscheibe befestigt und so operirt, dass sein Herz in ein sogenanntes Fenster zu liegen kommt. Der Herzbeutel wird jetzt entfernt und die Contraction des Herzens von 5 zu 5 Minuten gezählt.

Das Herz machte

9 Uhr	50 M.	13¼	Contractionen in 15 Secunden.
—	55 „	13	
10 Uhr	0 M.	13	
—	5 „	13	
—	10 „	13	
—	15 „	13	
—	20 „	13	
—	25 „	13	Einspritzung einer Lösung von 20 Mllgrm. Laudanosin + q. s. aq. und HCl unter die Haut des rechten Oberschenkels.
—	26 „	14	
—	27 „	13½	
—	28 „	13½	
—	29 „	13	
—	30 „	13	
—	31 „	13	
—	32 „	13	
—	33 „	13	Heftiger tetanischer langanhaltender Anfall.
—	34 „	10	Kurze tetanische Anfälle.
—	35 „	9½	„ „ „
—	36 „	11	
—	37 „	11	
—	38 „	11	
—	39 „	10½	Noch immer spontane Zuckungen.
—	40 „	10	
—	45 „	10	
—	50 „	9½	
—	55 „	9	

11 Uhr 0 M. $8\frac{1}{2}$
— 5 „ 8
— 10 „ 8 Der Frosch liegt jetzt ganz starr und reagirt nicht mehr auf mechanische Reize.
— 15 „ $6\frac{3}{4}$
— 20 „ 7
— 25 „ 6
— 30 „ $5\frac{1}{2}$
— 35 „ $5\frac{1}{2}$
— 40 „ $5\frac{1}{2}$
— 45 „ $4\frac{1}{2}$
- 50 „ 3
— 55 „ 3
12 Uhr 0 M. $2\frac{1}{2}$
— 5 „ $2\frac{1}{4}$
— 10 „ $2\frac{1}{4}$
— 15 „ $2\frac{1}{4}$
— 20 „ $2\frac{1}{4}$
— 25 „ $2\frac{1}{4}$
— 30 „ $1\frac{3}{4}$
— 35 „ 2
— 40 „ 2
— 43 „ Der Ventrikel bleibt jetzt diastolisch erweitert und blutleer stehen; die Vorhöfe schlagen jedoch noch und machen
3 Uhr 5 M. 1 Contaction in 15 Secunden.
7 — 0 „ Die Vorhöfe contrahiren sich noch immer, jedoch sehr schwach und selten.
Folgender Tag 6 Uhr 0 M. Das Herz liegt jetzt bewegungslos da.

Es ergibt sich aus diesem Versuche, dass gleich nach der Einspritzung des Laudanosins die Thätigkeit des Herzens nicht verändert ist. Erst durch den Eintritt des Tetanus wird die Zahl der Herzcontractionen bedeutender herabgesetzt; sie hebt sich jedoch bald wieder etwas, um dann allmälig und stetig

bis zum vollkommenen Stillstand zu sinken. Das zur Ruhe gekommene Herz liegt dann vollständig diastolisch erweitert da.

Es bleibt mir nur noch übrig, die Wirkung des Laudanosins im Allgemeinen, soweit dies nach den bis jetzt angestellten Versuchen möglich ist, zu besprechen. Die primäre Wirkung des Laudanosins ist, wie sich aus den Kaninchenversuchen ergibt, auf die Respiration gerichtet. Das Respirationscentrum wird dadurch immer mehr und mehr erregt. Die Erregung leitet sich fort auf das Gehirn und namentlich auf das Rückenmark, und zwar in so heftiger Weise, dass dadurch Zitterkrämpfe und Tetanus hervorgerufen werden. Dieselben veranlassen secundär eine Verarmung des Blutes an Sauerstoff und es gehen die Thiere an Erstickung zu Grunde.

Die Wirkung auf das vasomotorische Centrum glaube ich noch hervorheben zu müssen. Dasselbe wird gelähmt oder wenigstens wird seine Erregbarkeit bedeutend herabgesetzt; dadurch werden stärkere Injectionen der Gefässe, (Injection der Ohren) uud Vermehrung des Blutdrucks (Speichelfluss) hervorgerufen.

Nach Mittheilung des Herrn Professor Dr. Falck werden in dieser Richtung weitere Experimente im pharmakologischen Institute angestellt werden.

Thesen.

I.

Als das beste Mittel gegen Lupus ist Chlorzink anzusehen.

II.

Bei der nothwendigen Beschleunigung der Geburt einer hydrocephalischen Frucht ist immer die Punktion mit nachfolgender Wendung und Manualextraction zu machen.

III.

Bei Emphysema pulmonum ist ein öfteres Exspiriren in verdünnter Luft anzurathen.

IV.

Bei einfachem acutem Katarrh des Mittelohrs genügt die Lufteinblasung nach der Pollitzer'schen Methode.

Friedrich Hermann Wortmann, geboren am 10. October 1847 zu Schelk bei Letmathe. Meine Eltern, Gutsbesitzer, verlor ich durch den Tod. Herbst 1868 erhielt ich auf dem Gymnasium zu Warendorf das Maturitäts-Zeugniss und widmete mich dem Studium der Medicin. Ich besuchte die Universitäten Würzburg, Greifswalde und Marburg. An letzter Universität absolvirte ich im Wintersemester 18$\frac{7}{4}$ das Staatsexamen und im Sommer 1874 das Examen rigorosum. Während des Krieges 18$\frac{7}{1}$ diente ich als Einjährig-Freiwilliger im westfälischen Feld-Artillerie-Regiment Nr. 7. Als meine academischen Lehrer verehre ich die Herren Professoren Beneke, Budge, Clausius, Dohrn, Falck, Feilitzsch, v. Heusinger, Horstmann, Hüter (Greifswalde), Hüter (Marburg), Kölliker, Limpricht, Mannkopff, Munter, Mossler, Roser, W. Schmidt, Schirmer.

Diesen hochverehrten Herrn sage ich meinen besten Dank.